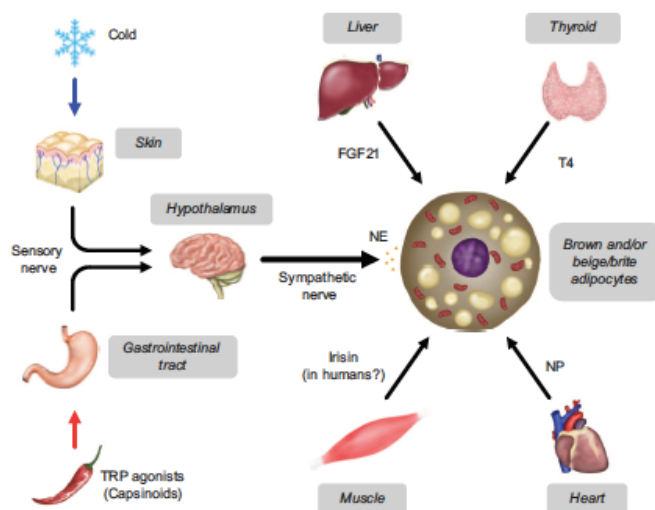




FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS



Autor: Cristina Kuminev Cruz

Tutor: Almudena Gómez Hernández

Convocatoria: junio 2017

RESUMEN

La obesidad se define como la ganancia de peso causada fundamentalmente por un desequilibrio de energía, cuando la ingesta energética de la comida supera el gasto energético de la actividad física y procesos metabólicos. La obesidad y el sobrepeso, producidos por una dieta excesivamente rica en calorías, tiene consecuencias muy graves para la salud pública. La excesiva acumulación patológica de tejido adiposo disfuncional que caracteriza a la obesidad es un gran factor de riesgo para otras enfermedades, incluyendo diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, artritis y varios tipos de cáncer. Una terapia para la pérdida de peso debe, por tanto, incluir una disminución en la ingesta y/o un incremento en el gasto energético [1].

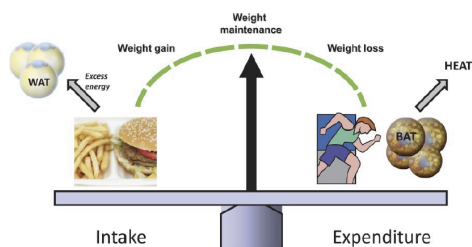


Figura 1: BAT contribuye al gasto energético. La ganancia de peso y la obesidad son causadas por periodos crónicos de balance positivo de energía. La ingesta energética viene del consumo de comida, mientras los mayores contribuidores de gasto energético son el ejercicio y el gasto metabólico. BAT disipa la energía en forma de calor y puede contrarrestar la ganancia de peso. La variabilidad interindividual influye en el peso corporal. Además, la expansión/activación de este tejido podría ser una terapia efectiva para la obesidad [1].

La termogénesis sin tiriteo en BAT es una posible diana terapéutica en la prevención y tratamiento de la obesidad y de las enfermedades metabólicas asociadas. Se ha comprobado que el SNS es el principal efector para la función del tejido adiposo marrón. También la interacción entre el eje tiroideo y el SNS juega un papel importante en la termogénesis de BAT. Se identifican casi diariamente nuevas rutas para la inducción de la termogénesis de BAT y la marronización del WAT. Aquí se discutirá la relevancia de algunas rutas en la activación de BAT y sus implicaciones en el tratamiento de la obesidad, centrándonos en la discusión de las rutas endocrinas y paracrinas más prometedoras para estimular BAT [2].

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Según la OMS, el sobrepeso ($IMC \geq 25$) y la obesidad ($IMC \geq 30$) se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

En 2014, más de 1900 millones de adultos (39%, 38% hombres y 40% mujeres) tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones (13%, 11% hombres y 15% mujeres) eran obesos. Además, 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso o eran obesos. Entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo [3].

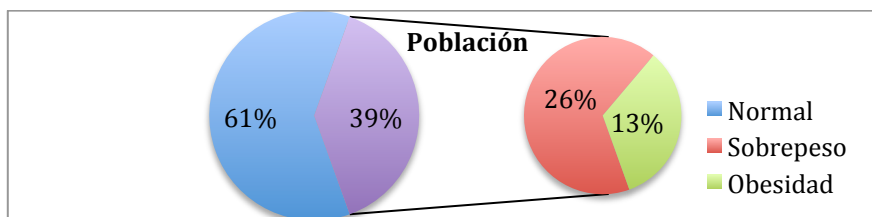


Figura 2. % de adultos con sobrepeso y obesidad en 2014.

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y calorías gastadas. Se ha visto una tendencia universal a tener una mayor ingesta de alimentos ricos en grasa, sal y azúcares, pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes. El otro aspecto relevante es la disminución de la actividad física, producto del estilo de vida sedentario debido a la mayor automatización de las actividades laborales, los métodos modernos de transporte y la mayor vida urbana.

En su etiopatogenia se considera que es una enfermedad multifactorial, reconociéndose factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinológicos. Solo de 2 a 3% de los obesos tendría como causa alguna patología endocrinológica, entre las que destacan el hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia. Sin embargo, se ha descrito que la acumulación excesiva de grasa, puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas. Por lo tanto, podemos considerar a la obesidad una enfermedad crónica, multifactorial en su origen y que se presenta con una amplia gama de fenotipos [4].

OBJETIVOS

Con este trabajo, se busca realizar un estudio en profundidad sobre la obesidad y los mecanismos moleculares que intervienen en ella, así como dar a conocer los tratamientos que se utilizan, haciendo hincapié en aquellos que estimulan el tejido adiposo marrón.

METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información se utilizaron varias páginas como son: UpToDate, PubMed, Scholar Google, Clinical Trials y Science Direct.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Tipos de tejido adiposo

Los mamíferos poseen dos tipos de tejido adiposo, que se diferencian en morfología, función, distribución y expresión de genes.

- Tejido adiposo **blanco (WAT)**, implicado en el almacenamiento de energía. Los adipocitos blancos tienen gotas de grasa unilocular, pocas mitocondrias y son el principal reservorio de energía en forma de TG. También está implicado en la producción de hormonas, la función inmune y la arquitectura local del tejido [5]. El incremento de adiposidad está directamente relacionada con el aumento de enfermedades metabólicas como diabetes tipo II y obesidad. WAT contiene macrófagos, leucocitos, fibroblastos, células progenitoras y células endoteliales [6]. Se clasifica en dos tipos de depósitos: visceral (vWAT) y subcutáneo (scWAT). El **vWAT** rodea los órganos internos y su acumulación se asocia con la resistencia a la insulina, el incremento del riesgo de diabetes tipo II y la mortalidad. El **scWAT** rodea muslos y nalgas y su acumulación se relaciona con una mejoría en la sensibilidad a la insulina y una reducción del riesgo a desarrollar enfermedades metabólicas y diabetes tipo II.
- Tejido adiposo marrón (**BAT**), especializado en el gasto energético mediante la termogénesis sin tiriteo, y protección contra la hipotermia y la obesidad. Los adipocitos marrones tienen gotas de grasa multilocular, un alto contenido en mitocondrias y expresan un nivel elevado de proteína 1 desacoplada (UCP-1) en la membrana interna mitocondrial, la cual juega un papel crítico en la liberación de electrones y disipando calor. BAT está altamente vascularizado e innervado. La cantidad de BAT en humanos se ha visto que varía con la edad, BMI y género.
- Los **adipocitos beige** se encuentran dentro de scWAT. Son una forma inducible de los adipocitos termogénicos y tienen un bajo contenido de UCP1 en condiciones basales pero cuando se inducen, en respuesta a varios estímulos como el frío y los β -adrenérgicos, expresan altos niveles de UCP1 e incrementan el gasto energético [5].

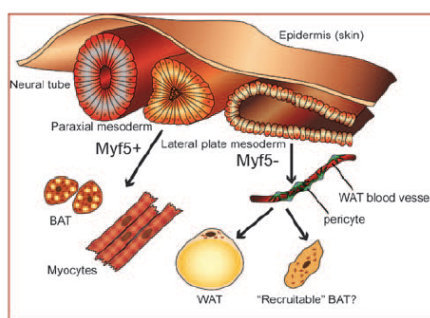


Figura 3. Los diferentes orígenes de WAT y BAT [8].

El origen y las características de los adipocitos marrones y beige son diferentes. Los adipocitos **marrones** se originan en las células mesenquimáticas que expresa Myf5+, mientras que los adipocitos **beige** se piensa que vienen de células mesenquimáticas que expresan Myf5-.

Algunos estudios muestran que el origen es la transdiferenciación de adipocitos blancos maduros y otros que se produce diferenciación de novo desde una población precursora [7]. Estudios recientes in vitro han mostrado que la cantidad y actividad funcional de los adipocitos marrones se puede regular. Muchos coactivadores transcripcionales, como PRDM16, PGC1 α y factores de crecimiento como BMP7 se ha visto que pueden influir en procesos de diferenciación de pre-adipocitos en fenotipos blancos o marrones [2].

BAT tiene la capacidad de quemar el exceso de energía en un proceso llamado desacoplamiento mitocondrial. Esta respuesta única es facilitada por la proteína mitocondrial UCP1, que tiene la capacidad de desacoplar la cadena respiratoria, al regular el gradiente de protones en la membrana mitocondrial para su reentrada y generar calor en respuesta al frío, aumentando significativamente el gasto energético. Esto podría ser un tratamiento beneficioso de la obesidad y enfermedades metabólicas asociadas [2].

Los ratones que carecen de UCP1 están seriamente comprometidos en su habilidad de mantener la temperatura normal cuando se exponen al frío y son también propensos a convertirse en obesos. Se ha comprobado que, en ratones, BAT protege frente a la obesidad inducida por la dieta, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Esto se basa en la prevención de la excesiva acumulación de TG en tejidos no adiposos como el músculo e hígado [8].

La actividad y prevalencia de BAT son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC), grasa corporal y grasa visceral. Esto sugiere que BAT, por su actividad termogénica, es protector contra la acumulación de grasa en humanos y roedores.

b. La obesidad y sus mecanismos moleculares asociados.

Papel del tejido adiposo en la inflamación inducida por la obesidad y sus complicaciones vasculares asociadas

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado producida por un desequilibrio entre la cantidad de energía consumida y la gastada que conduce a un balance energético positivo. Esto provoca la acumulación de ácidos grasos libres (AGL) provenientes de la dieta o resultantes de la lipogénesis de triglicéridos (TG), en los adipocitos. La acumulación de TG en las vesículas de los adipocitos y la determinación/diferenciación de células madres mesenquimales llevan a la hipertrofia e hiperplasia del WAT.

Por otro lado, el exceso de AGL a nivel local conduce a inflamación del WAT, especialmente el compartimento visceral, a partir del cual numerosos mediadores de la inflamación y productos oxidados son liberados a la circulación sistémica. Estos mediadores, y los AGL son los responsables de muchas de las enfermedades metabólicas ligadas a la obesidad, entre ellas el síndrome metabólico. Por lo tanto, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para reducir la inflamación del WAT en la obesidad es de gran importancia para reducir la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con sobrepeso u obesidad [10].

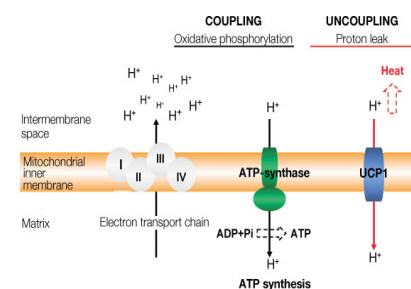


Figura 4. Localización y función de UCP-1 en la cadena respiratoria mitocondrial (MRC) [9].

Papel del WAT:

La obesidad **visceral** se caracteriza por una acumulación de tejido adiposo subcutáneo es más frecuente en mujeres y no se asocia con un incremento del riesgo de otras patologías. La obesidad **abdominal** es más frecuente en hombres y consiste en la acumulación de tejido adiposo visceral, la cual se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedades como resistencia a la insulina, diabetes tipo II e hipertensión, incrementando el riesgo cardiovascular.

El exceso de dieta produce una acumulación de lípidos en los adipocitos, desencadenando un estrés celular y la activación de las vías JNK y NF- κ B, vías de señalización inflamatoria que regulan la fosforilación de proteínas y diferentes eventos transcripcionales que conducen al incremento de la producción de moléculas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, leptina y resistina), quimioquinas (MCP-1), otros mediadores proaterogénicos (PAI-1), moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y quimioatrayentes (CCX). Todos ellos favorecen el reclutamiento de monocitos y otras células inflamatorias al tejido adiposo. Los monocitos internalizados se diferencian a macrófagos y amplifican la respuesta inflamatoria produciendo muchas de las mismas citoquinas y quimioquinas descritas (Fig. 5). La infiltración de linfocitos precede a la población de monocitos en respuesta a una dieta rica en grasas y podría aportar mediadores proinflamatorios, que promueven el reclutamiento y la activación de macrófagos. Los linfocitos citotóxicos CD8⁺ son altamente abundantes en el tejido adiposo de los ratones sujetos a una dieta rica en grasa, lo cual es consistente con el incremento de CD8⁺ en pacientes obesos. Así, los ratones deficientes en CD8⁺ fueron parcialmente resistentes a desarrollar obesidad inducida por la dieta, mientras que la transferencia de CD8⁺ agravaba la inflamación del tejido adiposo.

Además de las células de la grasa e inflamatorias, otro tipo de células pueden participar en la respuesta inflamatoria. El tejido adiposo está vascularizado con múltiples capilares en contacto con cada adipocito, por lo que para la expansión de la grasa, la microcirculación podría jugar un papel clave en la inflamación del tejido adiposo. Las células endoteliales del tejido adiposo podrían incrementar la adhesión de proteínas como ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, y P-selectina en respuesta al incremento de la adiposidad y de esta forma promover la adhesión de las células T inflamatorias y monocitos. El incremento de adiposidad activa la respuesta inflamatoria no solo en los adipocitos, sino también en el hígado mediante la circulación portal. Esto sugiere que la acumulación de lípidos en el hígado o esteatosis puede inducir una respuesta inflamatoria subaguda en este órgano, que es similar a la inflamación local observada en el tejido adiposo. En el hígado hay diferentes tipos de células involucradas en la inflamación local y en la resistencia a la insulina, como las

células inmunes y las endoteliales. Por tanto, los mediadores proinflamatorios y proaterogénicos, que se producen en el tejido adiposo y el hígado y su asociación con las células inmunes, generan una inflamación sistémica que produce la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y otros tejidos periféricos. En el tejido vascular la resistencia a la insulina podría ayudar a iniciar el proceso aterogénico [6].

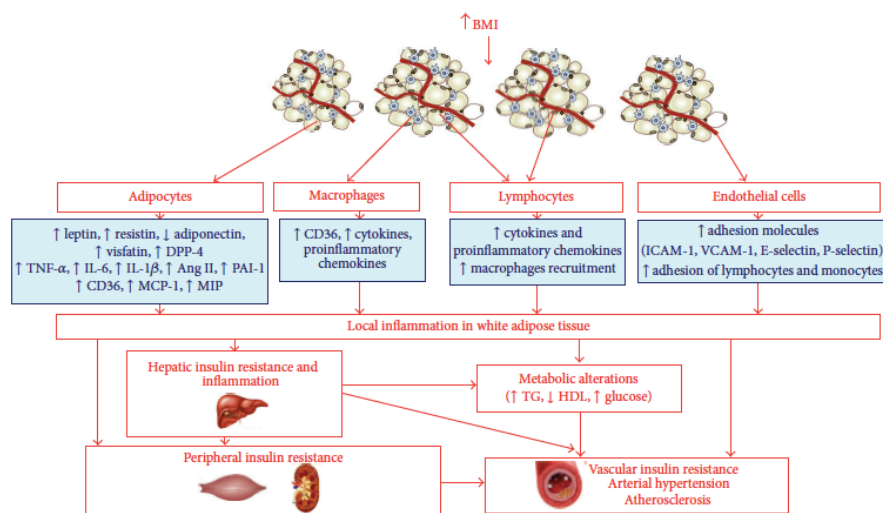


Figura 5. Contribución del WAT a la obesidad y complicaciones metabólicas y vasculares asociadas. La obesidad es un estado proinflamatorio de bajo grado. Los adipocitos, macrófagos infiltrados y linfocitos se adicionan a células endoteliales desde los capilares cerca de los adipocitos y contribuyen a la inflamación local en WAT. En la obesidad, un incremento de la acumulación de lípidos tiene lugar en los adipocitos, conduciendo al estrés celular y a la activación de la vías JNK y NF-κB provocando una inflamación local en el adipocito. La inflamación puede ir por la vena porta hacia el hígado y finalmente a otros tejidos periféricos como el tejido vascular donde puede producir aterosclerosis, hipertensión y resistencia vascular a la insulina [6].

Papel del BAT

En ratones, la activación del tejido adiposo marrón reduce la adiposidad y protege de la obesidad inducida por la dieta rica en grasas. Así, tanto la pérdida de masa BAT como la lipoatrofia marrón severa confiere susceptibilidad a la obesidad en ratones. Recientemente, se ha descrito que la cantidad de BAT es inversamente proporcional al IMC en humanos. Además, se ha visto que BAT podría proteger frente a enfermedades asociadas con la edad. Por lo tanto, los individuos con depósitos más pequeños de BAT son más susceptibles a acumular WAT y aumentar el peso corporal, incrementando el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas y vasculares.

Además de la termogénesis, recientes estudios han demostrado que BAT podría tener un papel líder en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y puede estar relacionado con la reducción de concentraciones elevadas de TG. Se ha descrito que la actividad incrementada de BAT durante exposiciones cortas al frío podría controlar el metabolismo de los TRLs en ratones, regulando la eliminación de estas lipoproteínas y el exceso de circulación de lípidos y por tanto disminuyendo los niveles de TG e incrementando los HDL (Fig. 6). Por lo tanto, los AG son eficientemente introducidos en el BAT debido al programa metabólico que empuja a los TRLs a una captación eficiente de AG. Este proceso, asociado con un incremento de la expresión de VEGF, conduce a un incremento de la permeabilidad de

lipoproteína, permitiendo a los TG salir de los capilares. La activación de BAT por la NE, no solo activa la liberación de AG de los TG, sino que también incrementa la expresión de LPL. Por tanto, LPL degrada los TG y permite a los AG que puedan estar disponibles para los transportadores de membrana en el plasma como CD36. Además, se ha visto en humanos que la activación de BAT por la exposición al frío incrementa el metabolismo oxidativo, reduciendo el contenido de TG y contribuyendo decisivamente al gasto energético. Así, la activación de BAT podría ser capaz de corregir la hiperlipidemia, mejorando los efectos deletéreos de la obesidad y la dislipidemia como la resistencia a la insulina o el proceso aterogénico. Por tanto, se ha descrito que la activación de BAT reduce los niveles plasmáticos de TG y colesterol y atenúa el desarrollo de aterosclerosis inducida por la dieta en modelos experimentales.

Por otro lado, se ha descrito que BAT podría regular el metabolismo de los CH. La mitocondria de BAT usa piruvato para la combustión cada vez que UCP-1 se activa por los AG. Además, los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-4 pueden estar involucrados en la captación de glucosa por BAT desde que la actividad y expresión de ambos transportadores aumenta tanto por la exposición al frío como por la NE [6].

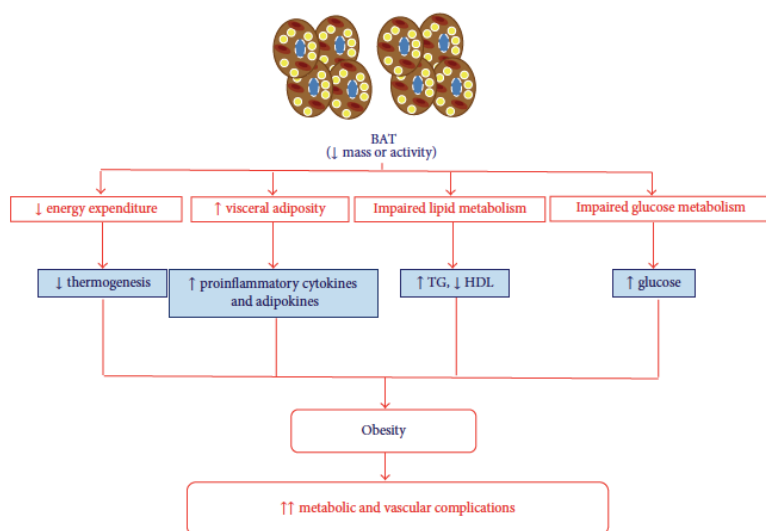


Figura 6. Contribución del BAT a la obesidad y sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas (*Almudena et al, 2016*). Una de las posibles causas que induce el desarrollo de la obesidad podría ser una disminución de la cantidad y actividad del BAT. En esta situación, habría una alteración de las funciones que presenta el BAT en el metabolismo lipídico y de carbohidratos, así como la expresión del perfil de citoquinas y adipoquinas, favoreciendo la obesidad y complicaciones vasculares y metabólicas asociadas [6].

c. Tratamiento no farmacológico

❖ Dieta

Las recomendaciones, tanto poblacionales como individuales, deben consistir en: Lograr un equilibrio calórico y un peso saludables, reducir la ingesta calórica procedente de las grasas, cambiar las grasas saturadas por las insaturadas y eliminar los ácidos grasos trans, Además, aumentar el consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y frutos secos. Y finalmente, reducir la ingesta de azúcares libres y el consumo de sal (sodio), cualquiera que sea su fuente, y garantizar que esa sal esté yodada [3].

❖ Ejercicio

Estudios realizados tanto en roedores como en humanos muestran los cambios en WAT inducido por el ejercicio, incluyendo la disminución del tamaño celular y el contenido lipídico, incremento de la actividad mitocondrial y de la marronización de WAT.

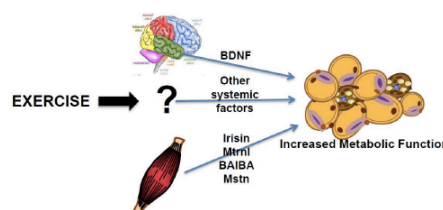


Figura 7. Ejercicio y marronación de scWAT. El ejercicio causa alteraciones en varios factores del músculo y del cerebro y resulta en la marronación de scWAT [5].

El ejercicio físico tiene efectos beneficiosos en toda la salud metabólica, incluyendo mejoras en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, y disminuyendo las concentraciones de lípidos circulantes. Mientras que las mejoras en el homeostasis sistémica de la glucosa se han atribuido siempre a adaptaciones en el músculo esquelético y en el hígado, el ejercicio probablemente produzca alteraciones de casi todos los tejidos del organismo. El ejercicio induce la marronización de scWAT en roedores y aumenta el gasto energético. Este mecanismo puede estar mediado en parte por factores y mioquinas derivados del músculo esquelético, como son la irisina, Metn1, miostatina, BAIBA y lactato, que aumentan en respuesta al ejercicio y bajo algunas condiciones puede inducir la marronización del scWAT. [5]. *PGC-1α* estimula muchos efectos beneficiosos en él, incluyendo biogénesis mitocondrial y un cambio de fibra en el músculo. Es capaz de incrementar la expresión de *FNDC5*, una proteína de membrana que al romperse se secreta como *irisina*. Se ha visto que la irisina se induce por el ejercicio en ratones y humanos y es capaz de promover la marronización de WAT, dando como resultado una mejora de la obesidad y la homeostasis de la glucosa. *Metn1* es capaz de promover la activación de los macrófagos M2 y producción de catecolaminas de esas células para inducir la marronización de WAT. *IL-6*, otra mioquina que ha mostrado que juega un papel en la marronización de WAT inducida por el ejercicio [7].

❖ Cirugía:

La cirugía bariátrica es un conjunto de técnicas y procedimientos quirúrgicos que buscan cambios en la fisiología para conseguir pérdidas de peso mantenidas y duraderas en el tiempo. Se buscan dos tipos de objetivos: reducir la ingesta, o bien, reducir la capacidad de absorción. Esto hace que haya técnicas restrictivas, malabsortivas, o mixtas si combinan los dos tipos de procedimientos. La cirugía está indicada para aquellos pacientes con obesidad mórbida con IMC superior a 40kg/m^2 , o bien para aquellos afectados de obesidad grave y patologías asociadas [11].

d. Tratamiento Farmacológico

❖ Comercializados

- **Orlistat (Alli®)**: fármaco que altera la digestión de las grasas. Inhibidor de la lipasa gastrointestinal, de manera que esta no puede hidrolizar los triglicéridos (TG) en ácidos grasos libres (AGs) y, por lo tanto, no se absorban en el organismo.
- **Lorcaserin (Belviq®)**: agonista altamente selectivo del receptor de 5-HT_{2C} que promueve la supresión del apetito [12].
- **Bupropiona**: fármaco antidepresivo. Se prescribe para perder peso en el paciente que quiere dejar de fumar.
- **Fentermina, Benzfetamina, Fendimetrazina, Dietilpropiona**: fármacos noradrenérgicos-simpatomiméticos. Solo se utilizan a corto plazo por su capacidad de abuso. Tienen muchos efectos secundarios. No deben prescribirse en pacientes con enfermedad cardiovascular.
- **Topiramato**: fármaco antiepiléptico y antimigrañoso [13]. Es un activador del receptor de GABA, inhibidor receptor kainato/AMPA glutamato. Promueve la supresión del apetito [12].
- **Zonisamida**: fármaco antiepiléptico. Posee actividad serotoninérgica-dopaminérgica y bloquea los canales de Na y Cl.
 - Fármacos antidiabéticos:
- **Metformina, Pramlintide, Exenatida, Liraglutida**: aumentan la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa.
- **Inhibidores de DPP4**: bloquean la acción de DPP-4, aumentando la duración y acción de GLP-1, estimulando la secreción de insulina y, por tanto, disminuyendo los niveles de glucosa [6].
- **Agonistas PPAR- γ (TZDs)**: regulan múltiples vías involucradas en la patogénesis de la diabetes, la obesidad y la aterosclerosis, disminuyendo los TG y la glucosa en sangre [6, 13].

❖ En investigación. Fármacos **experimentales**

- **Péptidos**: disminuyen la ingesta y aumentan el gasto energético, ayudando así a la pérdida de peso. No están aprobados aún por la FDA.
- **Péptido YY**. En un primer experimento en el que participaban individuos normales vs obesos se observó en ambos una pérdida de peso del 30%. Sin embargo, en un ensayo posterior se determinó que no había pérdida de peso significativa.
- **Oxintomodulina**: péptido producido por las células L intestinales. Es una hormona que induce saciedad y se evidenció una disminución de la ingesta por parte de los individuos y por tanto pérdida de peso [14].

- **Agonistas del receptor 4 de melanocortina:** los receptores de melanocortina tienen 7 dominios transmembrana y actúan a través de la estimulación de la actividad AC, que eleva los niveles de AMPc. Existen 5 subtipos de receptores de melanocortinas, de los cuales son los MC-3 y MC-4 los implicados en la regulación hipotalámica de la homeostasis energética. La administración crónica central y periférica de agonistas no selectivos de estos receptores reduce la ingesta de alimento y produce una pérdida de peso. Además, la supresión o las mutaciones de los genes que codifican para estos receptores se asocian con fenotipos obesos, tanto en humanos como en roedores [13, 15].

e. Hormonas

Se conocen por afectar al apetito y el balance energético.

- **Leptina:** es una hormona peptídica secretada principalmente por los adipocitos, que juega un importante papel en la regulación del peso corporal mediante sus efectos centrales en el apetito y periféricos en la regulación del gasto energético. La mayoría de los obesos presenta altas concentraciones de leptina pero también resistencia a ella, lo que anula el efecto saciante y su administración, por tanto, no sería útil [16].
- **Adiponectina:** es otra hormona secretada por los adipocitos cuya deficiencia se relaciona con obesidad, diabetes mellitus y enfermedades coronarias. Es antidiabética y antiaterogénica. Tiene relación inversa con otros factores de riesgo como presión sanguínea, colesterol total y LDL. Bajos niveles de adiponectina o altos de leptina se relacionan con alto riesgo cardiovascular y metabólico [6].
- **Ghrelin:** es secretada por células del estómago. Estimula la glándula pituitaria para liberar hormona del crecimiento [17].

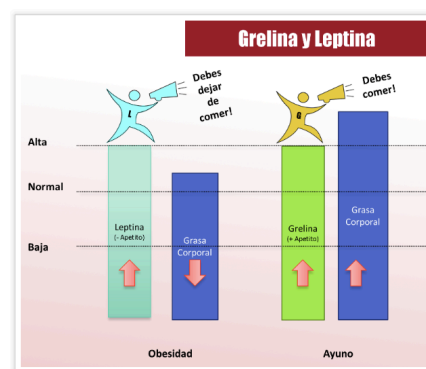


Figura 8. Nutrición y estilo de vida saludable [18].

f. Factores estimuladores de BAT y la termogénesis

1) Exposición crónica al frío

La exposición al frío induce la producción de eosinófilos I-4/13, lo que conduce a la activación de macrófagos M2 y posterior expresión de la tirosina hidroxilasa y la producción de catecolaminas. Esto provoca la marronización del scWAT [14].

Estudios anatómicos e histológicos han demostrado que BAT está presente sobre todo en neonatos, pero decrece rápidamente durante el periodo postnatal. La existencia de BAT metabólicamente activo en humanos adultos ha sido sugerida por estudios clínicos usando

fluorodesoxiglucosa (FDG)-tomografía de emisión de positrones (PET), una de las herramientas de diagnóstico más poderosa en tumores malignos. PET a veces detecta captación de FDG simétrica en los hombros y regiones de la columna torácica, donde no está presente ningún tumor. La captación de FDG se incrementa con **temperaturas bajas** y se reduce con un pretratamiento con bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos. La captación de 2-desoxiglucosa en BAT, estimulada por los β -adrenérgicos es totalmente dependiente de la activación de UCP1. Esto sugiere que la captación de FDG en el tejido adiposo por regiones específicas refleja la activación metabólica de BAT. La presencia de BAT en adultos fue confirmada por algunos estudios de FDG-PET/CT en voluntarios sanos. Por ejemplo, cuando se exponían a un ligero frío a 19°C con ropa ligera durante 2 horas, algunos participantes mostraban una captación sustancial de FDG por el tejido adiposo en las regiones supraclavicular y paravertebral sin temblor aparente. Exámenes histológicas revelaron la presencia de adipocitos marrones positivos en UCP1 en estas regiones. [19]

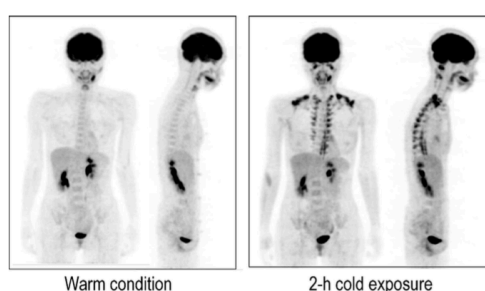


Figura 9. Tejido adiposo marrón activado por frío, detectado por FDG-PET/CT. La captación de FDG por el tejido adiposo en las regiones supraclavicular y paraespinal es insignificante bajo condiciones de calor a 27°C, pero se incrementa sustancialmente tras la exposición al frío a 19°C durante 2 horas [19].

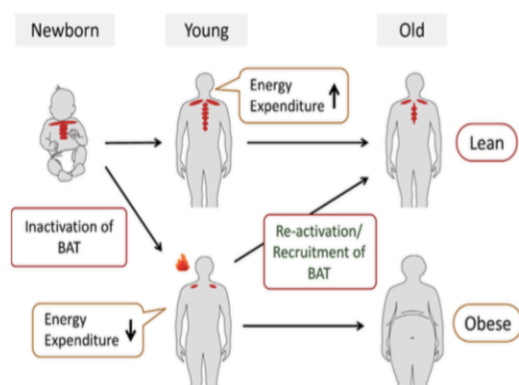


Figura 10. BAT disminuye con la edad mientras que WAT aumenta. La actividad termogénica de BAT es alta durante el periodo neonatal, pero decrece con la edad en algunos individuos que alcanzan la obesidad. En cambio, otros individuos que mantienen BAT durante su edad adulta no alcanzan la obesidad, sugiriendo que BAT es protector contra el desarrollo de obesidad relacionada con la edad, y que su re-activación/reclutamiento es un régimen efectivo para combatir la obesidad [19].

2) Ingredientes de la comida

Se ha establecido que el frío puede estimular a los receptores de canal potencial TRP. TRPM8 y TRPA1 son los receptores de esta familia más sensibles a las bajas temperaturas (20°C). Su activación química podría mimetizar los efectos provocados por el frío. Hay varios ingredientes en la comida que actúan como agonistas para estos TRPs:

- **Mentol:** un compuesto refrescante de la menta que actúa sobre los TRPM8. *Ma et al.* demostraron que en ratones deficientes en TRPM8 y UCP1, el mentol mejora la termogénesis

de BAT dependiente de UCP1, previniendo la obesidad inducida por dietas ricas en grasas e intolerancia a la glucosa.

- **Capsaicina**, un ingrediente del pimiento picante, un potente agonista de TRPV1. En estudios en animales y humanos se ha demostrado que la capsaicina y sus análogos no picantes (**capsinoides**) incrementan la termogénesis de BAT mediante la activación de TRPV1 y el sistema nervioso simpático, y por otro lado disminuye la grasa corporal, poseyendo efectos termogénicos y antiobesidad. Se confirmó en humanos que la ingesta puntual de capsinoides activaba la termogénesis de BAT, y una ingesta diaria durante 6 semanas incrementaba CIT dependiente de BAT y reducía la grasa corporal incluso en individuos con baja actividad de BAT después de la ingestión.

El tratamiento con frío y capsaicina en animales ha mostrado una mejora en la sensibilidad a la insulina y mejora la utilización de la glucosa por parte de los tejidos periféricos como BAT [20].

3) Vías endógenas: factores endocrinos y paracrinós

a) Estimulación simpática (SNS/catecolaminas): *Norepinefrina*

La NE afecta a la activación, proliferación y diferenciación celular de los adipocitos marrones. Las funciones de la NE son principalmente a través de los receptores β_3 -adrenérgicos. Tras la unión al receptor, vía activación de la adenilato ciclasa, se incrementan los niveles de cAMP y la PKA se activa, provocando la rotura de los TG y la liberación de los ácidos grasos (AGs), que activan UCP1, y son oxidados en la mitocondria para servir como fuente de energía en la termogénesis. PKA puede fosforilar CREB y MAPK, que conduce a una respuesta transcripcional, incluyendo la inducción de la expresión de UCP1. UCP1 es capaz de desacoplar la cadena de transporte electrónico de la producción de ATP y producir calor en los adipocitos marrones [7].

Tras la exposición al frío, BAT es estimulado por el SNS para generar calor, la mayoría mediante neuronas sensibles a la temperatura localizadas en la piel. La termogénesis en BAT está regulada por respuestas de estas neuronas, que son mediadas y controladas en el hipotálamo. Las neuronas GABAérgicas en este área del hipotálamo están activadas, lo que causa desinhibición de las neuronas en el hipotálamo dorsomedial, que se proyecta en la médula oblongada, donde las proyecciones se expresan en estímulos simpáticos. La liberación consecuente de NE en las terminaciones nerviosas causa la activación de BAT, debido a la unión a receptores β -adrenérgicos en la superficie de los adipocitos marrones, que induce la expresión de la UCP-1. La estimulación adrenérgica de BAT incrementa la

liberación intracelular de cAMP, que activa a la PKA, conduciendo a la expresión de genes termogénicos y reguladores transcripcionales así como la activación de enzimas encargadas de la oxidación de lípidos en las mitocondrias. Además, el subtipo β_3 -receptor está marcado como diana esencial para la termogénesis de BAT.

En la médula se encuentran los marcadores que se conoce que influyen en las neuronas simpáticas en BAT: VGLUT3, 5-HT, triptófano hidrolasa, que es una enzima sintética para la serotonina, y GAD-67, un marcador específico para neuronas GABAérgicas.

Se demostró en un estudio que tras la activación de los receptores de 5-HT_{1A}/5-HT₇ por la inyección directa de agonistas del receptor en la médula espinal, se incrementaba la actividad simpática de BAT. Además, la estimulación de los receptores de 5-HT potencia la respuesta de BAT al glutamato. Esto se demuestra en estudios recientes, donde la activación combinada de los receptores de serotonina y glutamato conduce a un efecto sinérgico de los dos, incrementando marcadamente la activación simpática de BAT.

Esto se comprobó en estudios donde se utilizaron simpatomiméticos (efedrina, isoprenalina), que demostraban el aumento de la termogénesis en BAT, mientras que bloqueantes β -adrenérgicos (propranolol) disminuyen la actividad de BAT. El problema es que, la administración de β -adrenérgicos se acompaña de efectos secundarios como hipertensión, taquicardia, ansiedad y dolor de cabeza [2].

b) Hormonas tiroideas

Se ha establecido a la triyodotironina (**T3**) un potente activador transcripcional del gen UCP1. Se sabe que la T3 en BAT es producida por la tiroxina (T4), por la acción de la deiodinasa tipo II (D2) en este tejido, más que la T3 que hay circulante, al menos en pequeños ratones. Un papel fundamental de la D2 en la termogénesis de BAT fue confirmada encontrando que los ratones deficientes en D2 eran sensibles al frío. Como D2 en BAT es activada en mayor parte por la NA liberada por los nervios simpáticos, es probable que el SNS sea importante en el control tiroideo de la termogénesis y reclutamiento de BAT. La D2 en BAT también se ha visto que es activada por los ácidos biliares provenientes del hígado. Esto podría explicar por qué los ácidos biliares causan elevación del gasto energético y reducen la acumulación de grasa corporal sin efecto considerable en la ingesta de comida. Por tanto, los efectos de las hormonas tiroideas deben evaluarse junto con otros efectos interactuantes [20, 2].

c) Factores de crecimiento fibroblástico (FGFs): FGF21

Son proteínas de unión a heparinas, conocidas como factores paracrinos involucrados en el control del crecimiento celular y diferenciación. Además, ejercen una función hormonal,

debido a la carencia de un dominio de unión a heparina, que les permite moverse libremente por el tejido donde se expresa a la circulación para actuar como hormonas sistémicas. Además, la subfamilia FGF21 tiene un papel fundamental en la homeostasis. Se expresa en la mayor parte del hígado, páncreas, músculo esquelético, BAT y WAT.

FGF21 se une al receptor de FGF (FGFR) en las células diana y las activa solo en presencia de la proteína transmembrana β -Klotho, que actúa como cofactor para la señal eficiente. En un estudio en 2005, se vio que el tratamiento de adipocitos de ratón y cultivos primarios de humanos con FGF21 incrementan la captación de glucosa en estas células. A corto plazo la administración de FGF21 sintético en ratones y monos indios tanto obesos como diabéticos mostró una bajada de niveles de glucosa plasmática, incremento de gasto energético, y mejora de la sensibilidad a la insulina. A largo plazo, en ratones obesos inducidos por la dieta, los estudios mostraron una reversión de la esteatosis hepática, disminución de la producción de glucosa hepática e incremento de la captación de glucosa mediada por insulina en el corazón, tejido adiposo y músculo esquelético tras el tratamiento con FGF21 recombinante durante 3-6 semanas.

La activación de FGF21 tiene un papel importante en la oxidación de AGs, lipólisis y cetogénesis durante el ayuno. La administración sistémica de FGF21 en ratones conduce a la expresión de genes termogénicos como UCP1 y D2, mejorando el desacoplamiento mitocondrial y la conversión de T4 inactiva a T3 activa, estimulando la termogénesis en BAT. Tras la exposición al frío o estimulación de β -adrenérgicos, FGF21 se sobreexpresa en BAT, conduciendo a la transcripción de UCP1 y a la marronización de WAT, por mejora de los niveles del mRNA de PGC1 α en el tejido adiposo. PGC1 α es un coactivador termogénico, que incrementa la expresión mitocondrial de genes de UCP1. Sin embargo, FGF21 puede causar pérdida de hueso debido a que mejora la diferenciación de las células madre de la médula espinal mesenquimal a adipocitos en lugar de a osteoblastos [2].

d) Péptidos natriuréticos (NPs) cardíacos: ANP/BNP

ANP (Atrial NP) es un potente vasodilatador que es secretado por las células de la aurícula del corazón en respuesta a la alta presión sanguínea y actúa reduciendo el agua, el sodio y la carga adiposa en el sistema circulatorio y por tanto la presión sanguínea. **BNP** (Brain NP) es secretado por los ventrículos del corazón en respuesta al excesivo estiramiento y disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión venosa central pero incrementa el potencial natriurético. Además de la regulación de la presión arterial y el volumen sanguíneo, los NPs están involucrados en la homeostasis. Juegan un papel en la lipólisis en el tejido adiposo de humanos e incrementa los niveles sanguíneos de AGs no esterificados. Los

niveles circulantes de NPs están inversamente relacionados con la diabetes tipo II y algunos estudios identifican los bajos niveles de NPs como un predictor del desarrollo de la enfermedad [2].

Los NPs mejoran el gasto energético de todo el organismo, probablemente aumentando la expresión de UCP1 en BAT y en consecuencia favoreciendo la marronización de WAT. Cabe destacar que los altos niveles circulantes de NP se han encontrado tras la exposición al frío, y se ha asociado con la pérdida de peso en humanos, sugiriendo su relevancia fisiológica y clínica. En cuanto al mecanismo, NP provoca la lipólisis, la expresión de UCP1 y la marronización de WAT mediante su unión a un receptor específico NPRA y resultando en la activación de la PK dependiente de GMPc, que fosforila a varias proteínas responsables del metabolismo y termogénesis de lípidos [15], como la lipasa sensible a hormona (HSL) y perilipinas. ANP mejora la capacidad mitocondrial y conduce a incremento de UCP-1, PGC1 α , citocromo C y PRDM16. Por tanto, esta vía funciona en paralelo con la vía bien conocida de la PKA dependiente de AMPc- β AR [2].

e) **FND5 / Irisina**

Se ha visto que la irisina, no solo tiene una implicación en la termogénesis, sino que podría estar también involucrada en la reducción de TG y niveles de glucosa y también servir como fuente de adipoquinas, jugando un papel diferente en la respuesta inflamatoria [6].

El ejercicio induce la expresión del coactivador PGC-1 α , el cual activa FNDC5, proteína de la membrana celular. Ésta es procesada para liberar una proteína más pequeña al torrente sanguíneo, la *irisina*, que actúa sobre la grasa blanca en los ratones que sobreexpresan PGC-1 α (en humanos tiene la misma funcionalidad). La irisina activa procesos termogénicos en los adipocitos y por lo tanto facilita la producción mitocondrial de calor y el gasto de energía. Sin embargo, en humanos solo se produce una pequeña cantidad de proteína entera. La producción de irisina en el tejido muscular y adiposo es variable según el estado fisiológico: en el músculo sería beneficiosa para el ejercicio físico mientras que en el tejido adiposo blanco sería causante de niveles elevados de irisina en personas obesas [20, 2].

f) **BMPs: factores morfogénéticos del hueso**

Los BMPs pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF- β) y se conocen distintos BMPs que actúan sobre específicos tipos celulares. En ratones, BMP2 y BMP4 estimulan la adipogénesis de WAT, mientras que BMP7 y BMP8b son responsables del funcionamiento de BAT [21]. **BMP7** promueve la diferenciación de la grasa marrón en células mesenquimales multipotentes, promueve la diferenciación de los preadipocitos marrones mediante la inducción de PRDM16 y PGC-1 α , que son reguladores

de la grasa marrón [7]. **BMP8b** juega un papel en la regulación directa de la termogénesis [2], es producido por las células maduras de la grasa marrón y su función es amplificar la respuesta termogénica de los adipocitos marrones en respuesta a la activación adrenérgica (Fig. 12). Bmp8b también se expresa en ciertos núcleos hipotalámicos. La inyección de Bmp8b en el cerebro incrementa la activación simpática en BAT y conduce a la pérdida de peso en ratones. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar el efecto de Bmp8b en otros tejidos, aunque parece ser una prometedora diana terapéutica a este nivel [20, 2].

g) **Orexina**

Es un neurotransmisor que aumenta la función de BAT regulando la activación simpática y directamente promoviendo la transdiferenciación de los precursores de BAT [21].

h) **VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular**

VEGF es una familia de proteínas de señalización que estimula la vasculogénesis y angiogénesis. Normalmente estos factores se liberan en respuesta a hipoxia, pero recientes estudios indican que es liberado del tejido adiposo en respuesta al frío, en un proceso que facilita la distribución de oxígeno y que promueve el intercambio de calor.

VEGF-A se asocia a un desarrollo embrionario y además está altamente expresado en el tejido adiposo y parece estar relacionado con la obesidad. **VEGF-B** está implicado en la regulación del metabolismo energético y recientemente se ha identificado como regulador de proteínas de transporte de AGs mediante el receptor 1 de VEGF y neuropilina. Este último se ha asociado en ratones con disminución de acumulación de grasa en BAT e incremento de deposición de WAT. La expresión de VEGF parece estar asociada con baja eficiencia de comida, bajo peso corporal y resistencia a obesidad inducida por la dieta rica en grasa. La sobreexpresión de VEGF-A en el tejido adiposo de ratones promueve un fenotipo “BAT-like” en depósitos de WAT, acompañado de un incremento de la expresión de PGC1 α y UCP-1 en BAT, potenciando la termogénesis y el gasto energético [2].

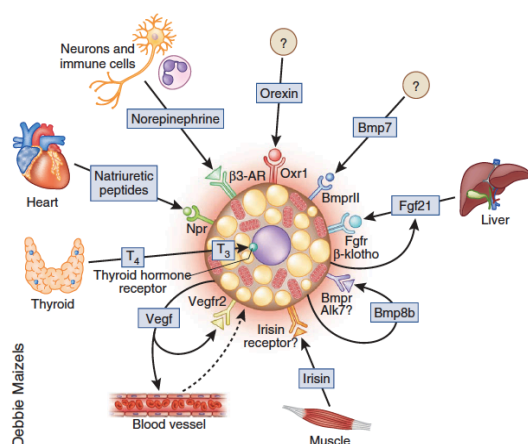


Figura 11: Factores secretados que reclutan adipocitos marrones, beige o ambos. En roedores, se han encontrado que algunos tejidos y células secretan factores que regulan la actividad adiposa marrón y beige mediante mecanismos sistémicos, autocrinos y paracrinos. Las neuronas y macrófagos activados secretan NE; el tejido cardíaco secreta péptidos natriuréticos; el hígado y BAT secreta FGF21; el músculo secreta irisina; y las hormonas tiroideas secretan la hormona T4 (que luego se convierte en T3). BAT también produce BMP8b y VEGF, que incrementa la función termogénica de manera autocrina. Además, la orexina y BMP7 promueven el desarrollo de grasa marrón, aunque su fuente es desconocida [21].

i) **Insulina**

La insulina es la responsable de la captación de glucosa mediada por GLUT4 en el tejido adiposo marrón. Durante mucho tiempo se pensó que la combustión de lípidos era la mayor fuente de energía para BAT, pero después se observó que tras la activación de UCP1, la producción de calor en BAT es el resultado tanto de la combustión de glucosa como de grasa, de manera que además de los AGs, la glucosa es captada por BAT y puede actuar como combustible para el desacoplamiento mitocondrial, conduciendo a la liberación de calor, pérdida de peso y disminución de niveles de glucosa plasmática. Durante la exposición al frío, la oxidación de AGs tiene lugar en mayor proporción, aunque el metabolismo de la glucosa también es elevado. Estudios en ratones demostraron que los ratones obesos y diabéticos morían de hipotermia tras la exposición al frío y tenían solo el 50% de la capacidad termogénica de BAT. Los obesos, pero no diabéticos mostraron que no la obesidad per sé, sino acompañada de resistencia a la insulina es, en parte, responsable de la reducción de la termogénesis de BAT. El trasplante de BAT de un ratón donante a otro del mismo sexo y edad, mejoró la tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina, peso corporal y grasa, captación de glucosa por BAT, WAT y la musculatura cardíaca tras 8-12 semanas.

La insulina puede jugar un papel en la capacidad termogénica de BAT modulando la respuesta de BAT a la NE y controlando la expresión de UCP1. La inyección de insulina directamente en el hipotálamo de ratones incrementaba la actividad de BAT en imagen PET-CT, resultando en la mejora de la termogénesis. La combinación de la inyección de insulina con la exposición al frío potencia sinérgicamente la captación de la glucosa en BAT, pero no hay evidencia en humanos [2].

j) **Ácidos biliares (BA)**

Los ácidos biliares juegan un papel en el metabolismo energético y el funcionamiento de BAT. Se les conoce por ser factores esenciales en el metabolismo lipídico y catabolismo del colesterol. Son ligandos naturales del receptor nuclear de ácidos biliares o farnesoide (FXR), que controlan la síntesis de la circulación enterohepática de BAs, transporte, conjugación y detoxificación. Los BAs se unen al receptor FXR estimulando la transcripción de FGF19 y muchos elementos de respuesta. FXR/BA regula la síntesis de nuevos BAs, actuando mediante FGFR4/Klotho- β -complejo receptor en el hígado para inhibir el CYP450. También tiene efectos metabólicos, afectando al metabolismo de la glucosa, cuando se utilizó en ratones experimentales. Estos hallazgos muestran que el receptor FXR puede estar involucrado en la patogénesis del síndrome metabólico [2].

k) Ácido retinoico

Los retinoides son la vitamina A (retinol) y metabolismo de los β -carotenos, con funciones biológicas diversas, como desarrollo, función inmune y visión. Recientemente han sido relacionadas con la homeostasis energética y el control de la abiogénesis. El ácido retinoico, que se forma del retinaldehído derivado de la vitamina A (Rald), activa el receptor de ácido retinoico (RAR) y receptor de retinoide X (RXR), regulando la expresión de genes en ratones, diferenciación de adipocitos y metabolismo. Estudios han mostrado que los retinoides pueden actuar como inductores de la expresión de genes UCP1 dentro de WAT en ratones obesos, mediante RAR y PGC1-alfa, asociado a un aumento de la capacidad oxidativa mitocondrial [2].

La Retinaldehído deshidrogenasa 1 (Aldh1a1) es la enzima que convierte Rald a ácido retinoico. Se expresa predominantemente en vWAT, en ratones y humanos. La deficiencia de Aldh1a1 en ratones inducía la marronización de WAT que conducía a una respiración desacoplada y una termogénesis adaptativa, protegiendo contra la obesidad inducida por la dieta y la diabetes. Además de este fenotipo de ratones knockout, Aldh1a1 mediada por oligonucleótidos antisentido en grasa WAT visceral era capaz de replicar esta respuesta, promoviendo la marronización de WAT con aumento de la termogénesis, disminución de la ganancia de peso y mejora de la homeostasis de la glucosa en ratones alimentados con dietas ricas en grasas. Estos efectos parecen estar relacionados con el incremento de niveles de Rald, desde que Rald era capaz de inducir mRNA UCP1 y niveles de proteína en adipocitos blancos, mediante la activación selectiva de receptor de ácido retinoico, reclutando PGC-1 α e induciendo la actividad del promotor de UCP [7].

4) Ingeniería sintética de BAT

Una alternativa puede ser la ingeniería sintética de los adipocitos marrones ex vivo para el trasplante autólogo. Para ello, será necesario primero establecer que estas vías de desarrollo están conservadas en el BAT de humanos [1].

El trasplante de tejido adiposo marrón a la cavidad visceral en ratones es capaz de prevenir la ganancia de peso y mejora la homeostasis glucídica en ratones obesos sujetos a una dieta rica en grasas.

CONCLUSIONES

La obesidad se define como un balance positivo entre la ingesta y el gasto energético, por tanto, la manera más eficaz de perder peso es disminuyendo la ingesta calórica con una

buena dieta, o aumentando el gasto energético mediante el ejercicio. Además de los tratamientos habituales, es interesante estudiar los estimuladores del tejido adiposo marrón y la termogénesis, como el frío o sustancias miméticas de éste, así como factores endocrinos y paracrinós que pueden hacer del tejido adiposo marrón una potencial diana terapéutica en el tratamiento de la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seale P, Lazar MA. Brown Fat in Humans: Turning up the Heat on Obesity. *American Diabetes Association*, 58, 1526. 2009. DOI: 10.2337/db09-0622
2. Broeders E, Nicole D. Bouvy & Wouter D. van Lichtenbelt M. Endogenous ways to stimulate brown adipose tissue in humans. *Annals of Medicine (AnnMed)*, 47: 123–132. 2015 DOI: 10.3109/07853890.2013.874663
3. OMS.. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. 2016.
4. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23 (2): 124-8. 2012. DOI: 10.1016/S0716-8640(12)70288-2
5. Kristin I. Stanford & Laurie J. Goodyear. Exercise Regulation of Adipose Tissue. *Taylor & Francis Group*, pg 1-33. 2016. DOI: 10.1080/21623945.2016.1191307
6. Gómez-Hernández A et al. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *International Journal of Endocrinology*, 15. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1216783>
7. Kim SH, Plutzky J. Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & Metabolism Journal (dmj)*, 40: 12-21. 2016. <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2016.40.1.12> pISSN 2233-6079 eISSN 2233-6087
8. Enerbaak S. Brown adipose tissue in humans. *International Journal of Obesity*, 34: 43-46. 2010 doi:10.1038/ijo.2010.183
9. De Almeida L et al. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 56 (4): 215-25. 2012 <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000400001>
10. Ramírez D, Gómez S. Molecular Mechanisms and Therapeutics to Reduce Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular (RDGBM)*, 1(1): 10-13. 2016. DOI: <https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2376688.v4>
11. Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad mórbida y de las enfermedades metabólicas (SECO)
12. Susan Z, Yanovski MD, Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity. A Systematic and Clinical Review. *The JAMA network*, 311 (1): 74-86. 2014. doi:10.1001/jama.2013.281361
13. Bray, G. A, MD. Obesity in adults: Drug therapy. *UptoDate*. 2016.
14. Wynne K, Bloom S. Oxintomodulina: ¿una nueva terapia contra la obesidad? *The European Journal for Science Teachers*. 2012
15. Rodríguez Rivera VM, Simón Magro E. Bases de la Alimentación Humana. *Google Books*. 2008
16. Barrios Y, Díaz N, Meertens L, Naddaf G, Solano L, Fernández M et al. Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas. *Nutrición Hospitalaria*, 25 (1). 2010.
17. *The Gale Encyclopedia of Medicine, 5th Edition - Gale*. The Gale Group, Inc. 2008
18. Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root)
19. Saito M. Brown adipose tissue as a therapeutic target for human obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*, 7: 432-438. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2013.09.001>
20. Yoneshiro T, Saito M. Activation and recruitment of Brown adipose tissue as anti-obesity regimens in humans. *Annals of medicine (AnnMed)*, 47: 133-141. 2015. DOI: 10.3109/07853890.2014.911595
21. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine*, 19 (10): 1252-1263. 2013